

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-60-69>
УДК 616.33-002.44-022.7:615.281.9-061]:616.988-01:578.834.1



Применение N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии в период коронавирусной инфекции COVID-19

М.Р. Конорев*, Е.Н. Тышевич, Р.А. Павлюков

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования: оценка заболеваемости инфекцией COVID-19 после проведения трехкомпонентной эрадикационной терапии *H. pylori* на фоне приема N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида (ГМДП).

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Эрадикационную терапию прошли 208 пациентов (147 мужчин, 61 женщина; средний возраст — $48,1 \pm 14,5$ года) с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Диагностика *H. pylori* в слизистой оболочке желудка осуществлялась морфологическим методом и быстрым уреазным тестом до лечения и через 6–8 недель после окончания лечения и отмены всех лекарственных средств. Пациентов разделили на три группы согласно протоколам лечения: омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут (ОКА; $n = 103$); омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут + ГМДП 0,001 г/сут (ОКАЛ1; $n = 61$) или 0,01 г/сутки (ОКАЛ10; $n = 44$) в течение 10 дней. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР осуществлялось с апреля 2020 по апрель 2022 г. Полнота отслеживания составила 96,6 %.

Результаты. Частота эрадикации *H. pylori* в зависимости от назначенного лечения (ИТТ) и фактически полученного лечения (РР): ОКА — 79 % (95 % ДИ: 71–87) и 83 % (95 % ДИ: 75–91), ОКАЛ1 — 95 % (95 % ДИ: 88–100) и 97 % (95 % ДИ: 92–100), ОКАЛ10 — 96 % (95 % ДИ: 89–100) и 98 % (95 % ДИ: 93–100) соответственно. Частота нежелательных реакций в зависимости от ИТТ и РР: ОКА — 24 % (95 % ДИ: 16–33) и 26 % (95 % ДИ: 17–35); ОКАЛ1 — 2 % (95 % ДИ: 0,01–8) и 2 % (95 % ДИ: 0,01–8); ОКАЛ10 — 2 % (95 % ДИ: 0,01–7) и 2 % (95 % ДИ: 0,01–7). Заболеваемость инфекцией COVID-19 в зависимости от ИТТ и РР: ОКА — 9 % (95 % ДИ: 3–14) и 9 % (95 % ДИ: 3–15); ОКАЛ1 + ОКАЛ10 — 1 % (95 % ДИ: 0,003–1,9) и 1 % (95 % ДИ: 0,001–2,9) соответственно.

Выводы. У инфицированных *H. pylori* пациентов ГМДП (иммуномодулятор на основе *L. bulgaricus*) в дозе 1–10 мг/сут при проведении 10-дневной тройной эрадикационной терапии позволяет достоверно ($p < 0,05$) увеличить частоту эрадикации *H. pylori* и уменьшить частоту нежелательных реакций по сравнению с 10-дневным протоколом без адьювантной терапии ГМДП. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение заболеваемости инфекцией COVID-19 после проведения эрадикационной терапии *H. pylori* с приемом ГМДП.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язва, двенадцатиперстная кишка, тройная эрадикационная терапия, N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Конорев М.Р., Тышевич Е.Н., Павлюков Р.А. Применение N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии в период коронавирусной инфекции COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):60–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-60-69>

Application of N-Acetyl-Glucosaminil-N-Acetyl-Muramyl Dipeptide during Triple Component Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy in the Period of Coronavirus Infection COVID-19

Marat R. Konorev*, Elena N. Tyshevich, Roman A. Pavlyukov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Aim: evaluation of the incidence of COVID-19 infection after three-component *H. pylori* eradication therapy while taking N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide (GMMP).

Materials and methods. A prospective randomized comparative clinical study was carried out. The study included 208 patients (147 men, 61 women; mean age — 48.1 ± 14.5 years) with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) who underwent eradication therapy. *H. pylori* in the gastric mucosa was detected by a morphological method and a rapid urease test before treatment and 6–8 weeks after the end of treatment and the withdrawal of all drugs. Patients were divided into three groups according to treatment protocols: omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day (OCA; $n = 103$); omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day + GMMP 0.001 g/day (OCAL1; $n = 61$) or 0.01 g/day (OCAL10; $n = 44$) for 10 days. Detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR was carried out from April 2020 to April 2022. Tracking completeness was 96.6 %.

Results. The frequency of *H. pylori* eradication depending on “intention to treat” (ITT) and “per protocol” (PP): OCA — 79 % (95 % CI: 71–87) and 83 % (95 % CI: 75–91); OCAL1 — 95 % (95 % CI: 88–100) and 97 % (95 % CI: 92–100); OCAL10 — 96 % (95 % CI: 89–100) and 98 % (95 % CI: 93–100) respectively. The frequency of adverse reactions depending on ITT and PP: OCA — 24 % (95 % CI: 16–33) and 26 % (95 % CI: 17–35); OCAL1 — 2 % (95 % CI: 0.01–8) and 2 % (95 % CI: 0.01–8); OCAL10 — 2 % (95 % CI: 0.01–7) and 2 % (95 % CI: 0.01–7). The incidence of COVID-19 infection depending on ITT and PP: OCA — 9 % (95 % CI: 3–14) and 9 % (95 % CI: 3–15); OCAL1 + OCAL10 — 1 % (95 % CI: 0.003–1.9) and 1 % (95 % CI: 0.001–2.9), respectively.

Conclusions. In *H. pylori*-infected patients, GMMP (an immunomodulator based on *L. bulgaricus*) at a dose of 1–10 mg/day, during a 10-day triple eradication therapy, allows a significant ($p < 0.05$) increase in the frequency of *H. pylori* eradication and reduce the incidence of adverse reactions compared with a 10-day protocol without adjuvant therapy with GMMP. There was a significant ($p < 0.05$) decrease in the incidence of COVID-19 infection after *H. pylori* eradication therapy with GMMP.

Keywords: *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, triple eradication therapy, N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide, COVID-19

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Konorev M.R., Tyshevich E.N., Pavlyukov R.A. Application of N-Acetyl-Glucosaminil-N-Acetyl-Muramyl Dipeptide during Triple Component Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy in the Period of Coronavirus Infection COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):60–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-60-69>

Введение

Впервые выделив *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в 1982 г., В.В. Marshall и J.R. Warren [1] открыли новую эру в микробиологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Несмотря на тот факт, что спиральные микроорганизмы наблюдались в желудочном слое слизи неоднократно различными исследователями в XIX и XX веках, изоляция *H. pylori* в сочетании с повышенным интересом к патогенезу гастроудоденальных заболеваний, а также доступность изучения клинических образцов с помощью эндоскопической биопсии привели к важным прорывам в медицине. К сожалению, на протяжении последних 40 лет, прошедших после идентификации бактерии, *H. pylori* остается одной из самых распространенных хронических бактериальных инфекций у человека, сохраняя колонизацию на слизистой оболочке с желудочным эпителием у половины мирового населения [2–4].

Инфекция *H. pylori* связана с развитием разнообразной патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта начиная от *H. pylori*-индуцированного гастроудоденита и *H. pylori*-ассоциированной диспепсии и заканчивая гастроудоденальной язвой, MALT-лимфомой и раком желудка. Для профилактики и лечения данной патологии требуется соответствующая антихеликобактерная терапия [3, 5]. Эрадикация бактерий также необходима

для контроля осложнений и уменьшения числа рецидивов гастроудоденальной язвы, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* [6]. Наличие естественной резистентности к некоторым антибиотикам у бактерии, а также появление первичной и вторичной резистентности к антибактериальным препаратам усложняют эрадикацию *H. pylori* и обуславливают поиск новых методов терапии. Это отражено в последних Международных рекомендациях по эрадикации *H. pylori*, в которых представлены не только схемы лечения первого ряда, но и различные другие схемы лечения, учитывая резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori* в регионах [3, 7, 8].

Меры, позволяющие повысить эффективность стандартной тройной терапии с учетом роста устойчивости *H. pylori* к антибактериальным препаратам, отражены в Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации 2018 г. Рекомендовано добавление к стандартной тройной терапии пробиотических штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [9].

Таким образом, для оптимизации стандартной тройной терапии исследуются различные подходы, в том числе и использование пробиотиков [3, 10, 11], что отражено в положениях Маастрихтского консенсуса VI. Конкретные штаммы следует выбирать только на основе доказанной клинической эффективности [8]. Некоторые пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эрадикацию

H. pylori, в частности, пробиотические штаммы *Lactobacillus* снижают активность бактериальной уреазы, подвижность *H. pylori* и адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка [9].

Сформулировано представление о том, что значительную роль в механизме антимикробного действия пробиотиков играет иммуномодулирующий эффект [12]. Основными вопросами являются происхождение иммуномодулятора и его влияние на слизистую оболочку [13, 14]. Известно, что глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП, выделенный из клеточной стенки *L. bulgaricus*) модулирует иммунный ответ через рецепторы NOD2 и белок YB1 [15, 16] и эффективен в терапии аллергии [17, 18] и микробиоценоза [19]. Положительное влияние глюкозаминилмурамилдипептида 10 мг на элиминацию *H. pylori*, исследованное ранее [20, 21], коррелирует с другой дозировкой этого препарата — 1 мг. Данный факт можно объяснить компенсаторным действием ГМДП на недостающий сигнал к рецепторам врожденного иммунитета, связанный с потерей комменсальных микроорганизмов, при применении антибактериальных препаратов, что обеспечивает адекватный иммунный ответ.

Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности эрадикации *H. pylori* при проведении стандартной 10-дневной тройной терапии на фоне приема N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида в дозах 1 и 10 мг в сутки с проспективной оценкой заболеваемости инфекцией COVID-19.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством. Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Витебского государственного медицинского университета (Витебск, Беларусь) и проводилось в течение 2020–2022 гг. До начала исследования от всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Критерии включения: наличие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированной *H. pylori*. Критерии исключения: прием антибактериальных препаратов менее чем за месяц до начала эрадикационной терапии или ФЭГДС-исследования. На момент обследования у всех пациентов отсутствовала инфекция COVID-19 в анамнезе. Эрадикационная терапия была проведена 208 пациентам (147 мужчин, 61 женщина, средний возраст — $48,1 \pm 14,5$ года (среднее \pm стандартное отклонение; 18–65 лет)) с язвенной болезнью двенадцатиперстной

кишки, ассоциированной с *H. pylori* (табл. 1). Пациенты были разделены рандомизированным методом случайных чисел (барабанная лотерея) на три группы согласно протоколам лечения. 1-я группа — омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут; длительность лечения — 10 дней (ОКА; $n = 103$). 2-я группа — омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут, ГМДП 0,001 г/сут; длительность лечения — 10 дней (ОКАЛ1; $n = 61$). 3-я группа — омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут, ГМДП 0,01 г/сут; длительность лечения — 10 дней (ОКАЛ10; $n = 44$).

Исследование завершил 201 пациент. Семь человек (3,4 %) были исключены из общей группы (5 человек — из группы ОКА, 1 человек — из группы ОКАЛ1 и 1 человек — из группы ОКАЛ10) в связи с отсутствием данных по диагностике *H. pylori* или прекращением приема лекарственных препаратов. Полнота отслеживания составила 96,6 %

Исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки проводили по стандартным систематизациям и методикам [22, 23]. Для выявления участков желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки использовали дополнительную окраску гистологических срезов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки альциановым синим (ШИК-реакция) (Serva) pH 1,0 и 2,5 [24].

Кишечная метаплазия и все клеточно-тканевые морфологические характеристики оценивались по визуально-аналоговой шкале [25–27] согласно гистологическому разделу Хьюстонской модификации Сиднейской классификации.

При гистологическом исследовании слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки учитывали стандартные показатели [24, 28]. Диагностику *H. pylori* проводили морфологическим методом (окраска по Романовскому — Гимзе; оценка по стандартной визуально-аналоговой шкале [29]) и быстрым уреазным тестом (стандартные тест-системы Jatrox®-H.p.-Test (Rohm Pharma, Германия); HELPIL® и AMA RUT Pro® (ООО «АМА», Россия)) [30] до лечения и через 6–8 недель после окончания лечения и отмены всех лекарственных средств. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР осуществлялось с апреля 2020 по апрель 2022 г.

Для статистической обработки использовали сертифицированную программу «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и *t*-критерий при нормальном распределении переменной. Если распределение переменной не было нормальным, использовали критерий Шапиро—Уилка. *U*-критерий Манна—Уитни использовали для оценки различий между двумя независимыми малыми выборками по уровню признака, измеренного количественно. Возраст пациента был представлен как среднее \pm

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

Протоколы лечения Treatment protocols	Количество пациентов Number of patient	Пол Gender		Возраст, лет Age, years	Длительность заболевания, лет Duration of illness, years
		муж. Male	жен. Female		
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут	103	73	30	46,1 ± 14,8	8,3 ± 3,9
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day					
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 г/сут	61	43	18	47,2 ± 14,3	8,4 ± 3,6
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 g/day					
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,01 г/сут	44	31	13	55,2 ± 12,1	8,6 ± 2,7
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.01 g/day					
Всего Total	208	147	61	48,1 ± 14,5	8,5 ± 3,7

стандартное отклонение (SD). Уровни $p < 0,05$ считались значимыми [31].

Результаты исследования и их обсуждение

Гистологическая характеристика слизистой оболочки желудка и ДПК пациентов с язвенной болезнью ДПК представлена в таблице 2.

Лимфатические фолликулы слизистой оболочки фундального отдела желудка обнаружены у 28 (13,5 %; 95 % ДИ: 8,9–18,1) пациентов, кишечная метаплазия слизистой оболочки — у 17 (8,2 %; 95 % ДИ: 4,5–11,9) обследованных: слабой степени — у 5 (2,4 %; 95 % ДИ: 0,3–4,5), умеренной — у 4 (1,9 %; 95 % ДИ: 0,1–3,8) и выраженной — у 8 (3,9 %; 95 % ДИ: 1,2–6,4) пациентов.

Лимфатические фолликулы слизистой оболочки антрального отдела желудка обнаружены у 35 (16,8 %; 95 % ДИ: 11,7–21,9) пациентов, кишечная метаплазия слизистой оболочки — у 20 (9,6 %; 95 % ДИ: 5,6–13,6) обследованных: слабой степени — у 7 (3,4 %; 95 % ДИ: 0,9–5,9), умеренной — у 4 (1,9 %; 95 % ДИ: 0,1–3,8) и выраженной — у 9 (4,3 %; 95 % ДИ: 1,5–7,1) пациентов.

Желудочная метаплазия слизистой оболочки ДПК выявлена у 116 (55,8 %; 95 % ДИ: 49,1–62,5)

пациентов: желудочная метаплазия занимала менее 5 % площади слизистой оболочки ДПК в поле зрения микроскопа у 88 (42,3 %; 95 % ДИ: 35,6–49,0), 5–25 % — у 25 (12,0 %; 95 % ДИ: 7,6–16,4) и 25–50 % площади — у 3 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,01–3,2) пациентов.

Результаты проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования представлены в таблице 3.

Частота эрадикации *H. pylori* в зависимости от назначенного лечения (ИТТ) и фактического полученного лечения (РР): ОКА — 78,6 % (95 % ДИ: 70,4–86,8) и 82,7 % (95 % ДИ: 75,1–90,5); ОКАЛ1 — 95,1 % (95 % ДИ: 87,5–100) и 96,7 % (95 % ДИ: 91,7–100); ОКАЛ10 — 95,5 % (95 % ДИ: 89,0–100) и 97,7 % (95 % ДИ: 93,0–100) соответственно. Частота нежелательных реакций в зависимости от назначенного лечения и фактического полученного лечения: ОКА — 24,3 % (95 % ДИ: 15,9–33,1) и 25,5 % (95 % ДИ: 16,8–34,8; тошнота; $n = 25$), прекратили лечение — 4,9 % (95 % ДИ: 0,7–9,5) и 5,1 % (95 % ДИ: 0,8–10,0; диарея; $n = 5$); ОКАЛ1 — 1,6 % (95 % ДИ: 0,01–7,7) и 1,7 % (95 % ДИ: 0,01–7,8; тошнота; $n = 1$), прекратили лечение — 0 %; ОКАЛ10 — 2,3 % (95 % ДИ: 0,01–6,8) и 2,3 % (95 % ДИ: 0,01–6,9; тошнота; $n = 1$), прекратили лечение — 0 %.

Таблица 2. Гистологическая характеристика слизистой оболочки желудка и ДПК пациентов с язвенной болезнью ДПК ($n = 208$)

Table 2. Histological characteristics of the mucous membrane of the stomach and duodenum in patients with duodenal ulcer ($n = 208$)

Морфологические изменения слизистой оболочки Morphological changes in mucous membrane	Фундальный отдел Fundal department			Антральный отдел Antrum			Луковица ДПК Bulb of duodenum		
	абс. n	%	95 % ДИ 95 % CI	абс. n	%	95 % ДИ 95 % CI	абс. n	%	95 % ДИ 95 % CI
Атрофия Atrophy	126	60,6	54,0–67,2	146	70,2	64,0–76,4	109	52,4	45,6–59,2
Воспаление Inflammation	208	100,0	—	208	100,0	—	208	100,0	—
Активность Activity	161	77,4	71,7–83,1	173	83,2	78,1–88,3	164	78,8	73,3–84,3

Таблица 3. Результаты проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования частоты эрадикации *H. pylori* и нежелательных реакций в зависимости от назначенного лечения и фактически полученного лечения

Table 3. Results of a prospective randomized comparative clinical study of frequency of *H. pylori* eradication and adverse reactions depending on “intention to treat” and “per protocol”

Протоколы лечения Treatment protocols	n	Эрадикация % (95 % ДИ) Eradication % (95 % CI)	Побочные реакции % (95 % ДИ) Adverse reactions % (95 % CI)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day	ITT — 103 PP — 98	ITT — 78,6 (70,4–86,8) PP — 82,7 (75,1–90,5)	ITT — 24,3 (15,9–33,1) PP — 25,5 (16,8–34,8) прекратили лечение: ITT — 4,9 (0,7–9,5) PP — 5,1 (0,8–10,0) ITT — 24,3 (15,9–33,1) PP — 25,5 (16,8–34,8) discontinued treatment: ITT — 4,9 (0,7–9,5) PP — 5,1 (0,8–10,0)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 g/day	ITT — 61 PP — 60	ITT — 95,1 (87,5–100) PP — 96,7 (91,7–100)	ITT — 1,6 (0,01–7,7) PP — 1,7 (0,01–7,8) прекратили лечение — 0 ITT — 1,6 (0,01–7,7) PP — 1,7 (0,01–7,8) discontinued treatment — 0
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,01 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.01 g/day	ITT — 44 PP — 43	ITT — 95,5 (89,0–100) PP — 97,7 (93,0–100)	ITT — 2,3 (0,01–6,8) PP — 2,3 (0,01–6,9) прекратили лечение — 0 ITT — 2,3 (0,01–6,8) PP — 2,3 (0,01–6,9) discontinued treatment — 0

Примечание: ITT — назначенное лечение; PP — фактическое полученное лечение.

Notes: n — number of patients; ITT — “intention to treat”; PP — “per protocol”; CI — confidence interval.

Стоимость схем лечения: ОКА — 3875 руб.; ОКАЛ1 — 4120 руб.; ОКАЛ10 — 5765 руб. По соотношению «затраты/эффективность» (CER) схема ОКАЛ1 более эффективна и наименее затратна по сравнению с другими схемами эрадикации (ОКА и ОКАЛ10).
Эффективность схем фактического полученного лечения (PP): ОКА — 82,7 %; ОКАЛ1 — 96,7 %; ОКАЛ10 — 97,7 %. Соотношение «затраты/эффективность» (CER): ОКА — 46,9 руб.;

Таблица 4. Выявление инфекции COVID-19 после проведения эрадикационной терапии на фоне приема N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида

Table 4. Detection of COVID-19 infection after eradication therapy while taking N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide

Протоколы лечения Treatment protocols	n	COVID-19 (PHK SARS-CoV-2+) % (95 % ДИ) COVID-19 (RNA SARS-CoV-2+) % (95 % CI)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day	ITT — 103 PP — 98	ITT — 8,74 (3,23–14,25) PP — 9,18 (3,40–14,96)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 или 0,01 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 or 0.01 g/day	ITT — 105 PP — 103	ITT — 0,95 (0,003–1,90) PP — 0,97 (0,001–2,90)

Примечание: ИТТ — назначенное лечение; РР — фактическое полученное лечение.

Notes: n — number of patients; ИТТ — “intention to treat”; РР — “per protocol”; CI — confidence interval.

Результаты заболеваемости инфекцией COVID-19 после проведения эрадикационной терапии в зависимости от назначенного лечения и фактического полученного лечения представлены в таблице 4.

Заболеваемость инфекцией COVID-19 в зависимости от назначенного лечения и фактического полученного лечения: ОКА — 8,74 % (95 % ДИ: 3,23–14,25) и 9,18 % (95 % ДИ: 3,4–14,96; n = 9); ОКАЛ1 + ОКАЛ10 — 0,95 % (95 % ДИ: 0,003–1,90) и 0,97 % (95 % ДИ: 0,001–2,90; n = 1) соответственно.

Прием ГМДП 1 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактерного лечения достоверно повышал эрадикацию *H. pylori* на 16,5 % (по ИТТ) и 14,0 % (по РР; $\chi^2 = 5,41$; $p = 0,0200$ и $\chi^2 = 4,27$; $p = 0,0387$ соответственно), при достоверном снижении частоты нежелательных реакций на 22,7 % (по ИТТ) и 23,8 % (по РР; $\chi^2 = 14,71$; $p = 0,0001$ и $\chi^2 = 15,39$; $p = 0,0001$ соответственно) и полном завершении курса антихеликобактерной терапии всеми пациентами.

Прием ГМДП 10 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактерного лечения достоверно повышал эрадикацию *H. pylori* на 16,9 % (по ИТТ) и 15,0 % (по РР; $\chi^2 = 4,39$; $p = 0,0363$ и $\chi^2 = 4,00$; $p = 0,0455$ соответственно), при достоверном снижении частоты нежелательных реакций на 22,0 % (по ИТТ) и 23,2 % (по РР; $\chi^2 = 10,25$; $p = 0,0014$ и $\chi^2 = 10,68$; $p = 0,0011$ соответственно) и полном завершении курса антихеликобактерной терапии всеми пациентами.

Прием ГМДП 1 или 10 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактер-

ного лечения достоверно снижал заболеваемость инфекцией COVID-19 на 7,79 % (по ИТТ) и 8,21 % (по РР; $\chi^2 = 6,89$; $p = 0,0087$ и $\chi^2 = 7,16$; $p = 0,0074$ соответственно).

Выбор пациентов с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки (дуоденальная язва) в качестве участников данного клинического исследования был основан на том, что при язвенной болезни ДПК луковичной локализации отмечается максимальная степень колонизации *H. pylori* слизистой оболочки желудка (99,0 %) [32] и участков желудочной метаплазии слизистой оболочки луковицы ДПК (87,8 %) [33].

Выбор стандартной тройной терапии в качестве терапии первой линии основан на данных мониторинга антимикробной резистентности респираторных патогенов (*Streptococcus*) к кларитромицину в многопрофильном медицинском стационаре с коечным фондом более 500 коек (Витебская областная клиническая больница, Республика Беларусь) согласно положениям Маастрихтского консенсуса VI [8]. Резистентность респираторных патогенов (*Streptococcus*) к кларитромицину за 2020–2022 гг. оказалась равной 12,3 % (низкая (<15 %) резистентность к кларитромицину).

Выбор десятидневной схемы лечения против четырнадцатидневной обусловлен увеличением в 2–3 раза количества побочных реакций двухнедельной схемы по сравнению с 7–10-дневными схемами на основании результатов предыдущих исследований [21]. Эффективность десятидневной стандартной тройной терапии *H. pylori* в Республике Беларусь, по данным других авторов [34], составила 90 %.

Выбор ГМДП в качестве иммуномодулятора при проведении 10-дневной трехкомпонентной эрадикационной терапии *H. pylori* соответствовал представлению об «идеальном» иммуномодуляторе и основывался на трех основных критериях, согласно данным современных научных исследований [35].

Первый критерий включает наличие N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида. Одной из причин неэффективности эрадикационной терапии является переход *H. pylori* в метаболически неактивные формы (коккоидную и U-форму), устойчивые к антибиотикам. Ранее было показано, что глюкозаминилмурамилдипептид способствует выходу микобактерий туберкулеза из покоящейся формы, что, по-видимому, и определяет эффективность терапии ГМДП [36]. Аналогичным образом ранее было показано, что активация NOD1- и NOD2-рецепторов способствует элиминации *H. pylori* [37, 38]. Активное вещество N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид (глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП), является основным полным повторяющимся структурно неизменным фрагментом клеточной стенки практически всех известных бактерий, лигандом рецепторов NOD2 врожденной системы иммунитета. Согласно второму критерию «идеального» иммуномодулятора необходимо активировать иммунную систему через Т-хелперы 1-го типа. Было показано, что активация иммунного ответа через Т-хелперы 1-го типа необходима для успешной эрадикации *H. pylori* [39–42]. ГМДП полностью соответствует второму критерию — доказано его влияние на сдвиг соотношения Т-хелперы 1-го типа / Т-хелперы 2-го типа в сторону Т-хелперов 1-го типа [17, 18, 43]. По третьему критерию «идеальный» иммуномодулятор имеет бактериальное, пробиотическое происхождение. В соответствии с положениями Маастрихтского консенсуса VI [8] и на основании 14 метаанализов РКИ (2007–2019 гг.) [44–57], которые объединили 259 РКИ с участием 41 727 пациентов, добавление штаммов *Lactobacillus* оптимизирует терапию и уменьшает частоту нежелательных реакций.

Эти метаанализы показали, что определенные штаммы *Lactobacillus* или несколько пробиотических штаммов повышают эрадикацию *H. pylori* на 8,1 % и снижают количество нежелательных реакций при использовании пробиотика в течение 14 дней до проведения эрадикационной терапии или во время проведения эрадикационной терапии. При этом *Bifidobacterium* и *Saccharomyces boulardii* достоверно не влияли на уровень эрадикации при проведении антихеликобактерной терапии [53, 57]. Использование специфических штаммов пробиотиков (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium*

infantis 2036 и *Saccharomyces boulardii*) в период проведения эрадикационной терапии можно рассматривать как вариант повышения уровня эрадикации *H. pylori*, особенно при отсутствии эффективности антибиотиков [51, 58, 59]. Доказано влияние пробиотиков на снижение нежелательных реакций при эрадикационной терапии [57]. Значительное увеличение эрадикации *H. pylori* на 17 % выявлено при использовании преимущественно специфических штаммов *Lactobacillus*. При использовании многокомпонентных пробиотиков в качестве адъювантной терапии эрадикация увеличивалась всего на 2,8 % [49]. Монотерапия пробиотиками с использованием специфических штаммов *Lactobacillus* приводила к значимой ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо эрадикации *H. pylori* у 16,0 % пациентов, с применением поликомпонентных пробиотиков (в состав которых входили штаммы *Lactobacillus*) — у 14,0 % пациентов [58].

Следует отметить, что ГМДП был впервые идентифицирован как фрагмент клеточной стенки *Lactobacillus bulgaricus* [60] и, таким образом, его положительный эффект при терапии *H. pylori* согласуется с данными вышеупомянутых исследований [46].

Интересной деталью данного исследования оказался тот факт, что после проведения эрадикационной терапии на фоне приема N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида в дозах 1 и 10 мг в период пандемии COVID-19 отмечено достоверное снижение заболеваемости инфекцией COVID-19 в целом на 8,0 %, что связано в большей степени с активацией врожденной системы иммунитета.

При применении 2–3 антибактериальных препаратов в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* происходит уничтожение не только патогенных, но и комменсальных микроорганизмов, продукты жизнедеятельности которых являются жизненно необходимыми и поддерживают иммунный гомеостаз [61], в том числе через NOD2-рецепторы врожденного иммунитета. Успех комплексной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* можно объяснить компенсаторным действием ГМДП на недостающий в связи с отсутствием комменсалов сигнал к рецепторам врожденного иммунитета, обеспечивая адекватный иммунный ответ.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что терапия иммуномодулятором глюкозаминилмурамилдипептидом 1 и 10 мг в сутки в 10-дневной схеме эрадикации *H. pylori* показала обнадеживающий результат по повышению эрадикации *H. pylori* и снижению количества нежелательных реакций. Терапия иммуномодулятором глюкозаминилмурамилдипептидом 1 и 10 мг в сутки в 10-дневной схеме эрадикации *H. pylori* в период коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно снижала заболеваемость инфекцией COVID-19.

Выводы

1. Прием глюкозаминилмурамилдипептида 1 мг в сутки при проведении 10-дневной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии достоверно повышал эрадикацию *H. pylori* на 16,5 % (по ИТТ) и 14,0 % (по РР; $\chi^2 = 5,41$; $p = 0,0200$ и $\chi^2 = 4,27$; $p = 0,0387$ соответственно), при достоверном снижении частоты нежелательных реакций на 22,7 % (по ИТТ) и 23,8 % (по РР; $\chi^2 = 14,71$; $p = 0,0001$ и $\chi^2 = 15,39$; $p = 0,0001$ соответственно) с полным завершением курса антихеликобактерной терапии всеми пациентами. Данная схема более эффективна и наименее затратна по сравнению с другими исследованными схемами эрадикации (соотношение «затраты/эффективность» (CER) — 42,6 руб.).

2. Прием глюкозаминилмурамилдипептида 10 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактерного лечения достоверно повышал эрадикацию *H. pylori* на 16,9 % (по ИТТ) и 15,0 % (по РР; $\chi^2 = 4,39$; $p = 0,0363$ и $\chi^2 = 4,00$; $p = 0,0455$ соответственно), при достоверном снижении частоты нежелательных реакций на 22,0 % (по ИТТ) и 23,2 % (по РР; $\chi^2 = 10,25$; $p = 0,0014$ и $\chi^2 = 10,68$; $p = 0,0011$ соответственно) с полным завершением курса антихеликобактерной терапии всеми пациентами. Соотношение «затраты/эффективность» (CER) — 59,0 руб.

3. Прием глюкозаминилмурамилдипептида в дозе 1 мг или 10 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактерного лечения достоверно снижал заболеваемость инфекцией COVID-19 на 7,8 % (по ИТТ) и 8,2 % (по РР; $\chi^2 = 6,89$; $p = 0,0087$ и $\chi^2 = 7,16$; $p = 0,0074$ соответственно).

Литература / References

- Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric ileum in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273–5.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–64. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Hunt R., Xiao S.D., Megraud F., Leon-Barua R., Bazzoli F., van der Merwe S., et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(3):299–304. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Hopkins R.J. Current FDA-approved treatments for Helicobacter pylori and the FDA approval process. *Gastroenterology*. 1997;113(6, Suppl):S126–30. DOI: 10.1016/S0016-5085(97)80026-1
- Milivojevic V., Milosavljevic T. Review — treatment of Helicobacter pylori infection. *Microb Health Dis*. 2021;3:e525.
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шенгелин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Lionetti E., Indrio F., Pavone L., Borrelli G., Cavallo L., Francavilla R. Role of probiotics in pediatric patients with Helicobacter pylori infection: A comprehensive review of the literature. *Helicobacter*. 2010;15(2):79–87. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00743.x
- O'Connor A., Liou J.M., Gisbert J.P., O'Morain C. Review: Treatment of Helicobacter pylori infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12640. DOI: 10.1111/hel.12640
- Gill H.H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv Exp Med Biol*. 2008;606:423–54. DOI: doi: 10.1007/978-0-387-74087-4_17
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопида. *Иммунология*. 1998;4:60–3. [Pinegin B.V., Andronova T.M. Some theoretical and practical issues of the clinical use of the lycopid immunomodulator. *Immunologiya*. 1998;4:60–3 (In Russ.)].
- Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид — ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики). *Иммунология*. 2020;41(2):174–83. [Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide — GMDP: Impact on mucosal immunity (to the question of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020;41(2):174–83 (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183
- Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminy-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007;25(23):4515–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006
- Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., et al. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun*. 2016;22(8):666–73. DOI: 10.1177/1753425916668982
- Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Андропова Т.М. Мурамилпептиды и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в комплексной терапии аллергических заболеваний. *Российский аллергологический журнал*. 2015;12(5):59–67. [Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Muramylpeptides and other innate immune receptor agonists in the complex therapy of allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2015;12(5):59–67 (In Russ.)].
- Козлов И.Г., Колесникова Н.В., Воронина Е.В., Гурьянова С.В., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология*.

- 2013;14(4):281–7. [Kozlov I.G., Kolesnikova N.V., Voronina E.V., Guryanova S.V., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide and other agonists of innate immunity receptors in the pathogenetic treatment of allergic diseases. *Allergology and Immunology*. 2013;14(4):281–7 (In Russ.).]
19. Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., Лежава Н.Л., Козлов И.Г., Гудима Г.О. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости. *Иммунология*. 2019;40(6):34–40. [Gurianova S.V., Borisova O.Yu., Kolesnikova N.V., Lezhava N.L., Kozlov I.G., Gudima G.O. Effect of muramyl peptide on the microbial composition of the microflora of the oral cavity. *Immunologiya*. 2019;40(6):34–40 (In Russ.).] DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16005
 20. Конорев М.Р. Влияние липида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническими гастритами. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2004;2:33–4. [Konorev M.R. Influence of lipid on persistence of *Helicobacter pylori* in gastric mucous of patients with chronic gastritis. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2004;2:33–4 (In Russ.).]
 21. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении антихеликобактерной тройной терапии. *Терапевтический архив*. 2012;84(12):66–70. [Konorev M.R. The use of the immunomodulator N-acetyl-glucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide during anti-*Helicobacter pylori* triple therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(12):66–70 (In Russ.).]
 22. Tytgat G.N. The Sydney system, endoscopic division: Endoscopic appearance in gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):223–34. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01469.x
 23. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993: 3–362. [Aruin L.I., Grigoriev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Chronic gastritis. Amsterdam, 1993: 3–362 (In Russ.).]
 24. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеев М.Е. Хронический дуоденит. Мн: ООО «Доктор-Дизайн», 2003: 3–112. [Konorev M.R., Litvyakov A.M., Krylov Yu.V., Matveenko M.E. Chronic duodenitis. Minsk: DoctorDesign LLC, 2003: 3–112 (In Russ.).]
 25. Price A.B. The Sydney system: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):209–22. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x
 26. Dixon M., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
 27. Kido M., Tanaka J., Aoki N., Iwamoto S., Nishiura H., Chiba T., et al. *Helicobacter pylori* promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses. *Infect Immun*. 2010;78(1):108–14. DOI: 10.1128/IAI.00762-09
 28. Chang C., Pan S., Lien G., Chen S.H., Cheng C.J., Liu J.D., et al. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(7):729–39. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02521.x
 29. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-X, 1998: 13–496. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines. Moscow: Triada-X, 1998: 13–496 (In Russ.).]
 30. Конорев М.Р., Матвеев М.Е., Крылов А.Ю. и др. Быстрый уреазный тест Хелпил для диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. С.-Пб., 2013: 1–38. [Konorev M.R., Matveenko M.E., Krylov A.Yu., et al. Helipil rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Saint Petersburg, 2013: 1–38 (In Russ.).]
 31. Kirkwood B.R., Sterne J.A.C. Essential medical statistics. 2nd ed. Blackwell Science Ltd., 2003: 414–425.
 32. Pimanov S.I., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. Prerequisites for empirical eradication therapy in patients with duodenal ulcer: Study in Belarus. *Helicobacter*. 2003;8(4):475. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2003.t01-16-00159.x
 33. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеев М.Е., Ковалев А.В., Рящиков А.А. Хронический дуоденит, связанный с *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 1999;77(11):49–52. [Konorev M.R., Litvyakov A.M., Krylov Yu.V., et al. Chronic duodenitis associated with *Helicobacter pylori*. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1999;77(11):49–52 (In Russ.).]
 34. Бовбель И.Э., Малюгин В.Ю. Оценка эффективности эрадикационной терапии первой линии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей. *Медицинские новости*. 2008;2:62–4. [Bovbel I.E., Malyugin V.Yu. Evaluation of the effectiveness of first-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in children. *Meditsinskie novosti*. 2008;2:62–4. (In Russ.).]
 35. Конорев М.Р., Андронина Т.М., Матвеев М.Е. Использование пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адъювантной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):140–8. [Konorev M.R., Andronova T.M., Matveenko M.E. The use of probiotics and immunomodulators based on them as adjuvant therapy during the eradication of *Helicobacter pylori*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):140–8 (In Russ.).] DOI: 10.17116/terarkh.20168812140-148
 36. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R., et al. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS J*. 2015;282(13):2500–11. DOI: 10.1111/febs.13292
 37. Rosenstiel P., Hellmig S., Hampe J., Ott S., Till A., Fischbach W., et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell Microbiol*. 2006;8(7):1188–98. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00701.x
 38. Claes A.K., Zhou J.Y., Philpott D.J. NOD-like receptors: Guardians of intestinal mucosal barriers. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(3):241–50. DOI: 10.1152/physiol.00025.2014
 39. Fan X.G., Yakoob J., Fan X.J., Keling P.W. Enhanced T-helper 2 lymphocyte responses: Immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection. *Ir J Med Sci*. 1996;165(1):37–9. DOI: 10.1007/BF02942800
 40. Beigier-Bompadre M., Moos V., Belogolova E., Allers K., Schneider T., Churin Y., et al. Modulation of the CD4+ T-cell response by *Helicobacter pylori* depends on known virulence factors and bacterial cholesterol and cholesterol α -glucoside content. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1339–48. DOI: 10.1093/infdis/jir547
 41. Конорев М.Р., Коневалова Н.Ю. Современные представления об иммунной системе, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2010;2:40–6. [Konorev M.R., Konevalova N.Yu. Modern ideas about the immune system associated with the intestinal mucosa. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2010;2:40–6 (In Russ.).]
 42. Larussa T., Leone I., Suraci E., Imeneo M., Luzzi F. *Helicobacter pylori* and T helper cells: Mechanisms of immune escape and tolerance. *J Immunol Res*. 2015;2015:981328. DOI: 10.1155/2015/981328
 43. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андронина Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при атонической бронхитальной астме. *Иммунология*. 2009;30(5):305–8. [Gurianova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.G., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl-

- yl dipeptide normalizes the balance of Th1/Th2 in atopic bronchial asthma. *Immunologiya*. 2009;30(5):305–8 (In Russ.).
44. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: The effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155–68. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
 45. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14(5):97–107. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
 46. Sachdeva A., Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):45–53. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830d0eff
 47. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of Saccharomyces boulardii supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
 48. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):25–32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e328266f6cf
 49. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–53. DOI: 10.4321/S1130-01082013000800002
 50. Li S., Huang X.L., Sui J.Z., Chen S.Y., Xie Y.T., Deng Y., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):153–61. DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3
 51. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
 52. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y., Zhang H.W., Wang J.S., Xia Y.J., et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):18013–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013
 53. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–16. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
 54. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 55. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743
 56. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2016;9:275–89. DOI: 10.2147/IDR.S117886
 57. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
 58. Losurdo G., Cubisino R., Barone M., Principi M., Leandro G., Ierardi E., et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):139–49. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.139
 59. Keikha M., Karbalaei M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):388. DOI: 10.1186/s12876-021-01977-1
 60. Bogdanov I.G., Dalev P.G., Gurevich A.I., Kolosov M.N., Malékoza V.P., Plemyanikova L.A., et al. Antitumour glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus*. *FEBS Lett*. 1975;57(3):259–61. DOI: 10.1016/0014-5793(75)80312-7
 61. Jianfu J., Hong Y. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1136. DOI: 10.3390/ijms21031136

Сведения об авторах

Конорев Марат Русланович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Контактная информация: mkonorev@yandex.ru; 210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4595-4785>

Тышевич Елена Николаевна — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Павлюков Роман Александрович — старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about the authors

Marat R. Konorev* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University. Contact information: mkonorev@yandex.ru; 210023, Vitebsk, Republic of Belarus, Frunze ave., 27. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4595-4785>

Elena N. Tyshevich — Teaching Assistant, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Roman A. Pavlyukov — Senior Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Поступила: 22.06.2022 Принята: 31.03.2023 Опубликовано: 28.04.2023

Submitted: 22.06.2022 Accepted: 31.03.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author